

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/57038 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 25/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00790

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Januar 2001 (25.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 04 238.4 1. Februar 2000 (01.02.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenastr. 12, 68535 Edingen-Neckarhausen (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Ostring 66A, 67105 Schifferstadt (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr. Edward-Orth-Str. 13, 67346 Speyer (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND DEREN ANWENDUNG ALS PARP-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein; either A¹ or A² represents CONH₂, and the other radical A² or A¹ represents hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine C₁-C₆ alkyl, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-alkyl; X¹ can represent N and C-R²; X², independent of X¹, can represent N and C-R²; R² can represent hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkyl-phenyl, phenyl; B can represent an unsaturated, saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring having a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring having a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms, which can each still be substituted with an R⁴ and a maximum of 3 of the same or different radicals R⁵, and; R¹, R⁴, R⁵, R¹¹-R¹³ have the meanings as cited in Claim No. 1. The invention also relates to the tautomeric forms, and possible enantiomeric and diastereomeric forms of said compounds, to the prodrugs thereof and to their use as PARP inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) worin entweder A¹ oder A² CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und X¹ N und C-R² sein kann und X² unabhängig von X¹, N und C-R² sein kann und R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl bedeuten und B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R⁵ substituiert sein können, und R¹, R⁴, R⁵, R¹¹-R¹³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie deren Verwendung als PARP-Inhibitoren.

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/57038 A1

HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND DEREN ANWENDUNG ALS PARP-INHIBITOREN

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige heterozyklische Verbindungen, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, 15 daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird 20 Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.
- 25 Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung 30 von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder 35 Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten 40 somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflusst die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine 45 Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988,

22, 303). Nicht limitierende Beispiele für Tumore sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mamma- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. Inflammation 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67-76).

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, dass Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. Nature Med. 1999, 5, 314-319).

Unter PARP im Sinne der Erfindung, werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden. Solche Isoenzyme sind z.B. PARP II und PARP III, wie in WO99/64572 beschrieben.

Imidazopyridine bzw. Derivate dieser bizyklischen Verbindung stellen eine chemische Klasse dar, die vielfach in der organischen Synthese Verwendung fand. Ebenso sind bereits Derivate beschrieben worden, in denen ein Imidazopyridin am 6-Ring eine Carbonsäureamid-Gruppe trägt. In DE 2025427, DE 2611665, J. Reisch et al., J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 287-189 und Y. et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 564-578, wurden Imidazopyridine hergestellt, die in 4-Stellung Carbonsäureamid-Gruppen tragen, die aber weiter am Carbonsäureamid-Stickstoff-Atom substituiert sind, und in 2-Stellung entweder nicht oder nur mit einfachen Resten wie Methyl substituiert sind.

Imidazopyridine, die in 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen, sind wenig bekannt. Lediglich in Teulade et al. Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap. 1979, 13, 271 ist das 1-Nitroimidazo[1,2-a]pyridin-7-carbonsäureamid hergestellt worden.

Imidazopyridine, die in 6- und in 5-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen sind bereits mehrfach beschrieben worden. So sind hier auch Derivate bekannt, die in 2-Stellung aromatische Ringe tragen. Diese Verbindungen und weitere Derivate sind in

5 L. Fisher et al. J. Med. Chem. 1972, 15, 982, Buu-Hoi et al. Bull. Soc. Chim Fr. 1961, 1344, und O.K. Kim et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 27, beschrieben worden. In Buu-Hoi (siehe oben) und in BE 620141 wurden 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 6- bzw. 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe

10 tragen. In keinen der obigen Literaturzitate ist jedoch ein Hinweis zu finden, daß derartige Verbindungen eine therapeutische Verwendungsmöglichkeit haben können, die dadurch gegeben ist, daß diese Verbindungen Enzyme wie PARP hemmen.

15 Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß heterozyklische Verbindungen wie zum Beispiel Imidazopyridin-Derivate gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen. Des weiteren wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Imidazo-

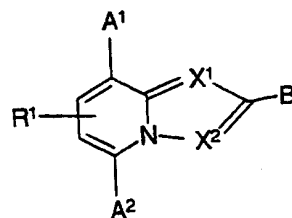
20 [1,2-a]pyridin-Derivate, die in 4- bzw. 8-Stellung eine primäre Carbonsäureamid-Gruppe tragen, im Vergleich zu den Stellungsisomeren, die in 6- bzw. 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen, zum Beispiel in Buu-Hoi (siehe oben) und in BE 620141, gute Wirksamkeit in der Hemmung des Enzyms PARP zeigen, wogegen die Stellungsisomere nur sehr schlecht oder überhaupt nicht wirk-

25 sam sind.

In der vorliegenden Erfindung werden neue heterozyklische Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterozyklische Verbindungen der allgemeinen Formel I

35



(I)

40 worin

entweder A¹ oder A²

CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN,

45

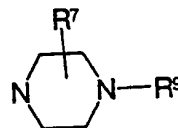
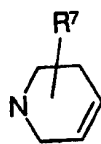
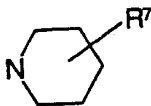
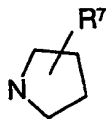
NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und

X¹ N und C-R² sein kann und

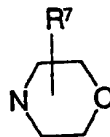
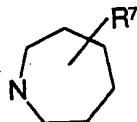
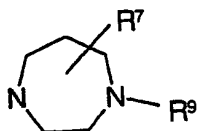
- X^2 unabhängig von X^1 , N und C- R^2 sein kann und
- R^2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl und
- 5 R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und R^{13} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und
- 10 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen,
- 20 Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R^4 und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R^5 substituiert sein können, und
- 25 R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-(G^2)-G^3$ bedeutet, wobei
- D S, NR^{43} und O
- 30 E Phenyl, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -C- \\ | \end{array}$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-CONH$, $-NHSO_2-$ und,
- s 0 und 1 und
- 35 G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein
- 40 oder zwei $=O$ -Gruppen tragen können, und
- 45 G^2 $NR^{41}R^{42}$ und

5

5



10



oder eine Bindung bedeutet und

15 G^3 einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

25 p 0 und 1 bedeuten kann und

F^1 eine C_1 - C_8 -Alkylkette sein kann und

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt

30

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

35 R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei jedes Kohlenstoffatom der Alkylketten und die Phenyl-Ringe noch maximal zwei Reste R^6 tragen können, und $(CH_2)_t$ -K und

40 R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO_2-R^8$, $-CO-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-(C=NH)-R^8$ und $-(C=NH)-NHR^8$ und

R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

t 1,2,3,4 und

45

- K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Homopiperazin, Piperazin, die noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Rest oder noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Phenyl-Rest und der Phenylrest noch mit maximal zwei R⁸¹ substituiert sein können, und
- 5 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 10 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie in R¹, und
- 20 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 25 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 30 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl, -COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁹¹ substituiert sein können, und
- 35 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro und NH₂

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

40

Die Reste z.B. R⁵, R¹¹, R¹² und R¹³ können die verschiedenen Bedeutungen unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung bei einem anderen Rest (z.B. A¹, R¹, R⁵ etc) annehmen.

45

Unter C_x-C_y-Alkyl wird immer soweit möglich verzweigtes und unverzweigtes C_x-C_y-Alkyl verstanden. Unverzweigtest Alkyl ist bevorzugt.

5 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

X¹ ein N-Atom darstellt und

X² CH darstellt und

10

R¹ Wasserstoff ist und

A¹ CONH₂ darstellt und

15 A² Wasserstoff darstellt und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

20

X¹ ein N-Atom darstellt und

X² CH darstellt und

25 R¹ Wasserstoff ist und

A¹ CONH₂ darstellt und

A² Wasserstoff darstellt und

30

B Phenyl, Pyridin oder Piperidin darstellt, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und R⁵ substituiert sein können und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

35 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

40 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

45

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-
 träglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von
 Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten
 lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-
 5 schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag,
 Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salz-
 säure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure,
 Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-
 säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid
 10 und Tris.

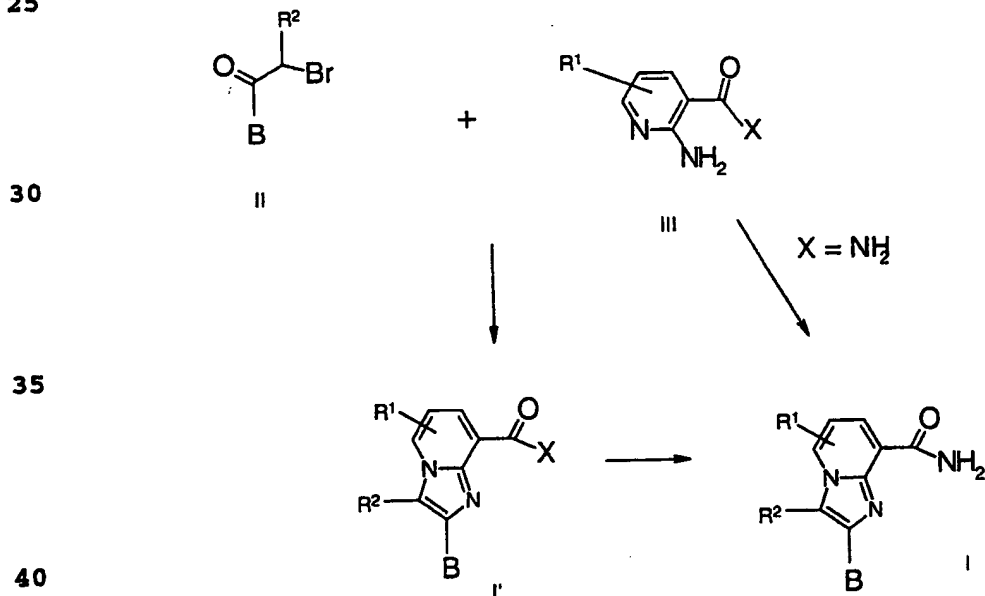
Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die
 in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert
 werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Amino-
 15 säuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen, heterozyklischen Ver-
 bindungen I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen.

20 Die möglichen Synthesemethoden sind im wesentlichen bereits
 bekannt oder orientieren sich an bekannten analogen Wegen.
 Eine beispielhafte Methode ist im Syntheschema 1 aufgeführt.

Syntheschema 1

25



Ein α -Bromketon II und ein 2-Aminopyridin-Derivat III werden zu
 einem Imidazopyridin I' umgesetzt. Dabei arbeitet man bevorzugt
 45 in polaren Lösungsmitteln wie Aceton oder Alkoholen, gegebenen-
 falls unter Zusatz von Säuren wie Bromwasserstoffsäure, und
 zuerst bei Raumtemperatur und später bei erhöhter Temperatur,

zum Beispiel bis zum Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels. Alternativ kann man auch direkt bei erhöhter Temperatur arbeiten. Ist in III X eine NH_2 -Gruppe, so erhält man auf dem obigen Wege die erfindungsgemäßen Verbindungen I. Ist dagegen X eine Estergruppe wie OCH_2CH_3 , so wird I' (X = OCH_2CH_3) noch in I überführt. Das kann auf zwei Wegen erreicht werden.

- I' (X = OCH_2CH_3) wird in Gemischen aus polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran und Wasser oder in Wasser direkt unter Zusatz von Säuren wie Salzsäure oder Basen wie Natronlauge oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder bei erhöhten Temperaturen, maximal der Siedetemperatur des Lösungsmittels, zu einer Carbonsäure I' (X = COOH) hydrolysiert. Diese Carbonsäure I' (X = COOH) kann anschließend mit ammoniakalischen Lösungen, zum Beispiel NH_3 in Alkoholen oder Wasser, in organischen Lösungsmitteln, bevorzugt in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran und Dimethylformamid, mittels gebräuchlichen Peptid-Kupplungsmethoden zum Carbonsäureamid umgesetzt werden, die wie im Schema 1 gezeigt die erfindungsgemäßen Verbindungen I darstellen. Einige Peptid-Kupplungsmethoden sind zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet.
- 25 Ansonsten kann man, falls in I' X = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, direkt zum erfindungsgemäßen Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester I' (X = O-Alkyl) mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie den Alkoholen Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C , umsetzen, wobei ein Hydrazid I (X = NHNH_2) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum erfindungsgemäßen Amid I reduziert werden kann.
- 35 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten, heterozyklischen Verbindungen I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.
- 40 Die inhibitorische Wirkung der substituierten, heterozyklischen Verbindungen I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wurde. Die heterozyklischen Verbindungen I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.
- 45

Die substituierten heterozyklischen Verbindungen der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von 5 Krankheiten, die mit einer erhöhten und/oder zu reduzierender Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur 10 Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden heterozyklischen Verbindungen der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neuro- 15 degenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen 20 Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, 25 zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung 30 des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. 35 Ebenfalls können die vorliegenden Imidazopyridin-Derivate I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronarterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die daß heterozyklische Verbindungen I bei 40 der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus und zur Behandlung des Multiorganversagens, zum Beispiel beim septischen Schock, und zur Be- 45 handlung des ARDS ("acute respiratory distress-syndrom", Schock-lunge) dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

5 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

10 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen 15 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale 20 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung 25 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon. Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und 30 Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem 35 jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

40 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, 45 Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

- Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.
- Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitor-

konzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Test von PARP-Inhibitoren in einem zellulären Assay

- 5 Zum Test der Wirkung von PARP-Inhibitoren werden eukaryontische Zelllinien mit Chemikalien so behandelt, daß die DNA der Zelllinie geschädigt und dadurch das in den Zellen vorhandene PARP-Enzym aktiviert wird. Durch die Aktivierung des Enzym werden Ketten
- 10 von poly-ADP-Ribose (PAR) auf Proteinen gebildet. Diese Ketten werden von einem spezifischen Antikörper gebunden. Dieser wird wiederum von einem zweiten Antikörper gebunden, der mit einer fluoreszenten Markierung versehen ist. Die Fluoreszenz wird mit einem Fluoreszenzscanner gemessen und verhält sich zur Aktivität
- 15 des Enzyms PARP proportional. PARP-Inhibitoren lassen sich an einer Abschwächung des Fluoreszenzsignals erkennen. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Zellzahlen zu verhindern, wird die DNA der Zellen mit einem weiteren Farbstoff markiert und dessen Fluoreszenz ebenfalls im Fluoreszenzscanner
- 20 bestimmt.

- 400000 Zellen der humanen Zelllinie C4I werden in Zellkulturplatten mit 24 Kavitäten in RPMI-Medium mit 10 % fötalen Rinderserum bei 37°C, 5 % CO₂ bis zum Erreichen eines dichten Zellrasens
- 25 bebrütet. Die Zellen werden mit DMEM gewaschen und die zu testenden PARP-Inhibitoren in verschiedenen Konzentrationen in DMEM zugegeben. Nach einer Inkubation für 20 min bei 37°C wird mit Wasserstoffperoxid eine Konzentration von 1mM eingestellt und weitere 10min bei 37°C inkubiert. Zur Kontrolle werden Zellen in
- 30 einigen Kavitäten nicht mit Wasserstoffperoxid behandelt (keine PARP-Aktivierung) oder erhalten keinen Inhibitor (maximale PARP-Aktivierung). Die Zellen werden einmal mit PBS gewaschen und durch Zugabe von auf -20°C vorgekühltem Methanol/Aceton Gemisch (7 Teile Methanol, 3 Teile Aceton) 10 min bei -20°C fixiert.
- 35 Danach werden die Zellen getrocknet, durch Zugabe von PBS für 10 min bei Zimmertemperatur rehydratisiert und unspezifische Bindungsstellen in PBS mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver für 30 min bei Zimmertemperatur blockiert. Der Maus anti-PAR Antikörper wird in einer Konzentration von 20 µg/ml in PBS
- 40 mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver zugegeben und 1 h bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5 min entfernt. Anschließend wird mit einem verdünnten Ziege anti-Maus FITC-gekoppelten Zweitantikörper (Verdünnung 1:50 in PBS mit 0,05 % Tween20, 5 %
- 45 Trockenmilchpulver und 1 µg/ml DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindol)) für 30 min bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5 min

entfernt. Die FITC- und DAPI-Fluoreszenzen werden an mehreren Stellen der Kavitäten mit Hilfe eines Fluoreszenzscanners gemessen. Zur Auswertung wird das FITC-Signal auf das DAPI-Signal normiert. Die Berechnung der IC50-Werte erfolgt nach 5 halblogarithmischer Auftragung der normierten Werte der verschiedenen Inhibitorkonzentrationen.

Beispiele

10 Beispiel 1:

2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

- a) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureethylester
15 x HBr

2,0 (12 mMol) 2-Aminonikotinsäureethylester und 2,4 g (12 mMol) 2'-Bromacetophenon wurden 100 ml Aceton gegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend 20 wurde alles für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol gerührt und danach vorsichtig mit 1 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt. 25 Alles wurde für eine Stunde unter Rückfluß gekocht und anschließend wieder im Vakuum eingeengt. Dieser Rückstand wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und mit 3 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure versetzt. Dann wurde vorsichtig bis zur beginnenden Trübung mit Ether versetzt, wonach das Produkt langsam auskristallisierte. Man erhielt 2,5 g.

30

- b) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäure

1,9 g (5,5 mMol) des Zwischenproduktes 1a wurden in 50 ml Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 70 ml 4M Natronlauge 35 wurde alles für zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der dabei anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und in heißem Wasser gelöst. Diese Lösung wurde vorsichtig mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und über Nacht 40 gekühlt. Dabei fiel das Produkt aus. Man erhielt 0,71 g.

- c) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

0,7 g (2,9 mMol) des Zwischenproduktes 1b und 0,4 g 45 (2,9 mMol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x Hydrat wurden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 150 ml einer 0,5 M Ammoniak-Lösung in Dioxan versetzt. Anschließend wurden

bei 10°C 0,56 g (2,9 mMol) N'-3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid zugegeben und alles für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Diese Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde danach zwischen wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit wenig Methylenchlorid behandelt, wobei das Produkt auskristallisierte. Man erhielt 0,25 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (H), 7.35(1H), 7.5(2H), 8.0(4H), 8.6(1H), 8.8(1H) und 9.7(1H) ppm.

15 Beispiel 2

2-(4-Nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethylester und 2'-Brom-4-nitroacetophenon hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (1H), 8.1(1H), 8.2(1H), 8.3(4H), 8.8(2H) und 9.5(1H) ppm.

Beispiel 3

25 2-(4-Aminophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt aus Beispiel 1 wurde in Alkohol gelöst und nach Zugabe von Palladium/Kohle mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhielt das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 5.35$ (2H), 6.7(2H), 7.0(1H), 7.7(2H), 7.9(2H), 8.2(1H), 8.7(1H) und 9.8(1H) ppm.

35 Beispiel 4

2-(2-Benzothieryl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog der Vorschrift aus Beispiel 1 unter Einsatz des Benzothiophen-2-carboxaldehyds hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (1H), 7.5(2H), 8.1(3H), 8.4(1H), 8.5(1H), 8.7(1H), 8.8(1H) und 9.6(1H) ppm.

Beispiel 5

45 2-(4-Bromphenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethyl-ester und 2'-Brom-4-bromacetophenon hergestellt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.1(1H), 7.7(2H), 7.9-8.1(3H), 8.1(1H, 5 breit), 8.6(1H), 8.75(1H), 9.55(1H, breit).

Beispiel 6

2-(4-Imidazol-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

10

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethyl-ester und 2'-Brom-4-(imidazol-1-yl)-acetophenon hergestellt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.0-7.2(2H), 7.75-7.95(3H), 8.05(2H), 15 8.1(2H), 8.25(1H), 8.7(1H), 8.8(1H), 9.6(1H).

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

- 20 1. 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
2. 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
3. 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
- 25 4. 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
5. 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 30 6. 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
7. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
8. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
- 35 9. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
10. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 40 11. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
12. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
13. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 45 14. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

15. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
16. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 5 17. 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
18. 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
19. 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 10 20. 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
21. 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 15 22. 2-(4-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
23. 2-(4-Methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
24. 2-(4-Phenyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
25. 2-(4-Isopropyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 20 26. 2-(4-Flour-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
27. 2-(4-Triflourmethyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
28. 2-(3-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
29. 2-(3-Chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 25 30. 2-(3-Amino-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
31. 2-(3-Methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
32. 2-(3-Phenyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
33. 2-(3-Isopropyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 30 34. 2-(3-Flour-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
35. 2-(3-Triflourmethyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
36. 2-Piperidin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
37. 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 35 38. 2-(1-Ethyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
39. 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 40 40. 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
41. 2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
42. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 45 43. 2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
44. 2-Pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

45. 2-Pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
46. 2-Thien-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
47. 2-Thien-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
48. 2-Indol-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
5 49. 2-Indol-5-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
50. 2-Indol-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
51. 2-Chinolin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
52. 2-Chinolin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
53. 2-Chinolin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
10 54. 2-Isochinolin-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
55. 2-Isochinolin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
56. 2-Chinoxalin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
57. 2-Naphth-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
58. 2-Naphth-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
15 59. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
60. 2-(4-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
61. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-
20 pyridin-8-carbonsäureamid
62. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
63. 2-(4-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
25 64. 2-(4-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
65. 2-(4-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
66. 2-(4-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
30 [1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
67. 2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
68. 2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbon-
säureamid
69. 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbon-
35 säureamid
70. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl-methylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
71. 2-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyri-
din-8-carbonsäureamid

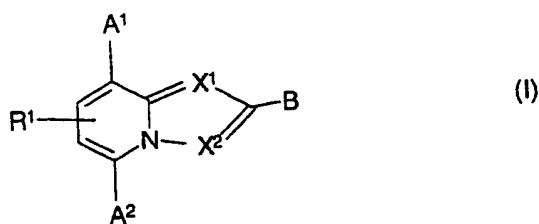
40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

entweder A¹ oder A²

15

CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und

X¹ N und C-R² sein kann und

20

X² unabhängig von X¹, N und C-R² sein kann undR² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

25

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

30

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R⁵ substituiert sein können, und

40

R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³ bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

45

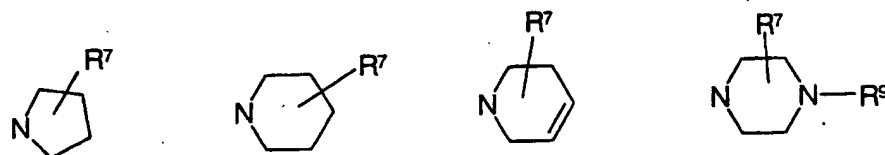
E Phenyl, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{—}$, $\text{—SO}_2\text{—}$, $\text{—SO}_2\text{NH—}$, —NHCO— , —CONH— ,
 $\text{—NHSO}_2\text{—}$ und,

5 s 0 und 1 und

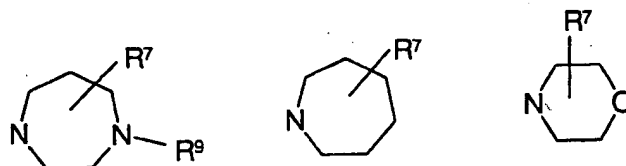
10 G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

20 G² NR⁴¹R⁴² und

20



25



30

oder eine Bindung bedeutet und

35 G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff

45

p 0 und 1 bedeuten kann und

- F¹ eine C₁-C₈-Alkylkette sein kann und
- F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt
- 5 q 0 und 1 sein kann und
- r 0 und 1 sein kann und
- 10 R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei jedes Kohlenstoffatom der Alkylketten und die Phenyl-Ringe noch maximal zwei Reste R⁶ tragen können, und (CH₂)_t-K und
- 15 R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO₂-R⁸, -CO-R⁸, -SO₂-R⁸, -(C=NH)-R⁸ und -(C=NH)-NHR⁸ und
- R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 20 t 1, 2, 3, 4 und
- K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1, 2, 5, 6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Homopiperazin, Piperazin, die noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Rest oder noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Phenyl-Rest und der Phenylrest noch mit maximal zwei R⁸¹ substituiert sein können, und
- 25 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 30 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 35 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie in R¹, und
- 40 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 45

- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl, -COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁹¹ substituiert sein können, und
- 15 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro und NH₂
- sein kann.
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 20
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei
- 25 X¹ ein N-Atom und
- X² CH und
- R¹ Wasserstoff und
- 30 A¹ CONH₂ und
- A² Wasserstoff
- bedeutet.
- 35
3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei
- 40 B Phenyl, Pyridin oder Piperidin darstellt, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und R⁵ substituiert sein können.
4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
- 45 R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff und G² keine Bindung bedeutet und

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und
F¹ C₂-C₄-Alkyl

5 bedeutet.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 10 6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 15 7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 20 8. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 25 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 30 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, partiell epileptischen Anfällen, und komplex-partiellen Anfällen.
- 35 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 40 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 45

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten.
- 5 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 10 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 15 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 20 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis, des Multiorganversagens.
- 25 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
- 30 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.
- 35 20. Arzneimittel enthaltend neben Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 bis 4.
- 40 21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen mit erhöhter oder zu reduzierender PARP-Aktivität.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) claims 1,3	1-21
X	EP 0 154 190 A (MERCK PATENT GMBH) 11 September 1985 (1985-09-11) claims 1,5,7; example 31	1-4,20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 2001

Date of mailing of the international search report

18/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
			AU 714873 B	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A	17-06-1998
			EA 980184 A	29-10-1998
			EP 0841924 A	20-05-1998
			HU 9901092 A	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			PL 324869 A	22-06-1998
			SK 13598 A	03-06-1998
			TR 9800127 T	21-04-1998
			US 6100283 A	08-08-2000
EP 0154190	A	11-09-1985	DE 3406329 A	22-08-1985
			AU 3892685 A	29-08-1985
			ES 540597 D	16-04-1986
			ES 8606279 A	01-10-1986
			HU 39161 A	28-08-1986
			JP 61010557 A	18-01-1986
			ZA 8501335 A	30-10-1985

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELD. GEGENSTANDES
 IPK 7 C07D471/04 A01K31/437 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ; UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Ansprüche 1,3	1-21
X	EP 0 154 190 A (MERCK PATENT GMBH) 11. September 1985 (1985-09-11) Ansprüche 1,5,7; Beispiel 31	1-4,20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9704771	A	13-02-1997	AP	866 A	17-08-2000
			AU	714873 B	13-01-2000
			AU	6624096 A	26-02-1997
			BR	9610051 A	21-12-1999
			CA	2225465 A	13-02-1997
			CN	1195985 A	14-10-1998
			CZ	9800303 A	17-06-1998
			EA	980184 A	29-10-1998
			EP	0841924 A	20-05-1998
			HU	9901092 A	28-07-1999
			JP	11510154 T	07-09-1999
			NO	980414 A	02-04-1998
			PL	324869 A	22-06-1998
			SK	13598 A	03-06-1998
			TR	9800127 T	21-04-1998
			US	6100283 A	08-08-2000
EP 0154190	A	11-09-1985	DE	3406329 A	22-08-1985
			AU	3892685 A	29-08-1985
			ES	540597 D	16-04-1986
			ES	8606279 A	01-10-1986
			HU	39161 A	28-08-1986
			JP	61010557 A	18-01-1986
			ZA	8501335 A	30-10-1985

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/57038 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00790

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Januar 2001 (25.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 04 238.4 1. Februar 2000 (01.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried
[DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE). KOCK,

Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenastr. 12, 68535 Edingen-Neckarhausen (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Ostring 66A, 67105 Schifferstadt (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr. Eduard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

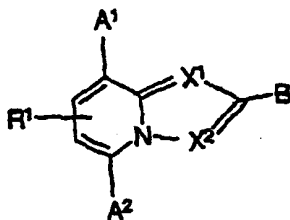
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND DEREN ANWENDUNG ALS PARP-INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein; either A¹ or A² represents CONH₂, and the other radical A² or A¹ represents hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine C₁-C₆ alkyl, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄ alkyl; X¹ can represent N and C-R²; X², independent of X¹, can represent N and C-R²; R² can represent hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkyl-phenyl, phenyl; B can represent an unsaturated, saturated or partially unsaturated

monocyclic, bicyclic or tricyclic ring having a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring having a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms, which can each still be substituted with an R⁴ and a maximum of 3 of the same or different radicals R⁵, and; R¹, R⁴, R⁵, R¹¹-R¹³ have the meanings as cited in Claim No. 1. The invention also relates to the tautomeric forms, and possible enantiomeric and diastereomeric forms of said compounds, to the prodrugs thereof and to their use as PARP inhibitors.

WO 01/57038 A1

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) worin entweder A¹ oder A² CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und X¹ N und C-R² sein kann und X² unabhängig von X¹, N und C-R² sein kann und R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl bedeuten und B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R⁵ substituiert sein können, und R¹, R⁴, R⁵, R¹¹-R¹³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie deren Verwendung als PARP-Inhibitoren.

eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung:

20. September 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 38/2001 vom 20. September 2001, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND DEREN ANWENDUNG ALS PARP-INHIBITOREN

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige heterozyklische Verbindungen, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, 15 daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird 20 Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.
- 25 Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung 30 von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder 35 Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten 40 somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

- Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine 45 Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988,

22, 303). Nicht limitierende Beispiele für Tumore sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mamma- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. Inflammation 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67-76).

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, dass Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. Nature Med. 1999, 5, 314-319).

Unter PARP im Sinne der Erfindung, werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden. Solche Isoenzyme sind z.B. PARP II und PARP III, wie in WO99/64572 beschrieben.

30

Imidazopyridine bzw. Derivate dieser bizyklischen Verbindung stellen eine chemische Klasse dar, die vielfach in der organischen Synthese Verwendung fand. Ebenso sind bereits Derivate beschrieben worden, in denen ein Imidazopyridin am 6-Ring eine Carbonsäureamid-Gruppe trägt. In DE 2025427, DE 2611665, J. Reisch et al., J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 287-189 und Y. et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 564-578, wurden Imidazopyridine hergestellt, die in 4-Stellung Carbonsäureamid-Gruppen tragen, die aber weiter am Carbonsäureamid-Stickstoff-Atom substituiert sind, und in 2-Stellung entweder nicht oder nur mit einfachen Resten wie Methyl substituiert sind.

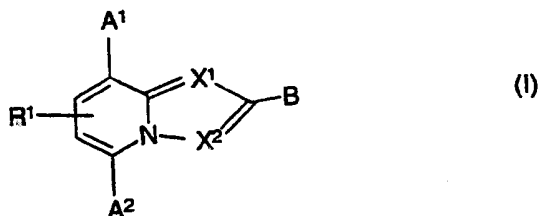
Imidazopyridine, die in 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen, sind wenig bekannt. Lediglich in Teulade et al. Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap. 1979, 13, 271 ist das 1-Nitroimidazo[1,2-a]pyridin-7-carbonsäureamid hergestellt worden.

- Imidazopyridine, die in 6- und in 5-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen sind bereits mehrfach beschrieben worden. So sind hier auch Derivate bekannt, die in 2-Stellung aromatische Ringe tragen. Diese Verbindungen und weitere Derivate sind in
- 5 L. Fisher et al. J. Med. Chem. 1972, 15, 982, Buu-Hoi et al. Bull. Soc. Chim Fr. 1961, 1344, und O.K. Kim et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 27, beschrieben worden. In Buu-Hoi (siehe oben) und in BE 620141 wurden 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 6- bzw. 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe
- 10 tragen. In keinen der obigen Literaturzitate ist jedoch ein Hinweis zu finden, daß derartige Verbindungen eine therapeutische Verwendungsmöglichkeit haben können, die dadurch gegeben ist, daß diese Verbindungen Enzyme wie PARP hemmen.
- 15 Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß heterozyklische Verbindungen wie zum Beispiel Imidazopyridin-Derivate gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen. Des weiteren wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Imidazo-
- 20 [1,2-a]pyridin-Derivate, die in 4- bzw. 8-Stellung eine primäre Carbonsäureamid-Gruppe tragen, im Vergleich zu den Stellungsisomeren, die in 6- bzw. 7-Stellung eine Carbonsäureamid-Gruppe tragen, zum Beispiel in Buu-Hoi (siehe oben) und in BE 620141, gute Wirksamkeit in der Hemmung des Enzyms PARP zeigen, wogegen die Stellungsisomere nur sehr schlecht oder überhaupt nicht wirk-
- 25 sam sind.

In der vorliegenden Erfindung werden neue heterozyklische Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

- 30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterozyklische Verbindungen der allgemeinen Formel I

35



40 worin

entweder A¹ oder A²

CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN,

45

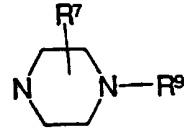
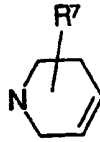
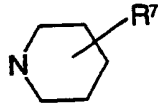
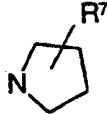
NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und

X¹ N und C-R² sein kann und

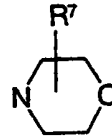
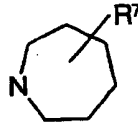
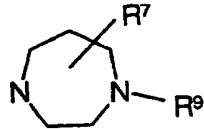
- X^2 unabhängig von X^1 , N und $C-R^2$ sein kann und
- R^2 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl und
- 5 R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C_1-C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und R^{13} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und
- 10 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und
- 15 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen,
- 20 Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R^4 und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R^5 substituiert sein können, und
- 25 R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-(G^2)-G^3$ bedeutet, wobei
- D S, NR^{43} und O
- 30 E Phenyl, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$ und,
- s 0 und 1 und
- 35 G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5
- 40 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein
- 45 oder zwei $=O$ -Gruppen tragen können, und
- G^2 $NR^{41}R^{42}$ und

5

5



10



oder eine Bindung bedeutet und

15 G^3 einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

25 p 0 und 1 bedeuten kann und

F^1 eine C_1 - C_8 -Alkylkette sein kann und

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt

30

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

35 R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei jedes Kohlenstoffatom der Alkylketten und die Phenyl-Ringe noch maximal zwei Reste R^6 tragen können, und $(CH_2)_t$ -K und

40 R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO_2-R^8$, $-CO-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-(C=NH)-R^8$ und $-(C=NH)-NHR^8$ und

R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

45

- K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Homopiperazin, Piperazin, die noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Rest oder noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Phenyl-Rest und der Phenylrest noch
5 mit maximal zwei R⁸¹ substituiert sein können, und
- R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 10 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁷¹ substituiert
15 sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie in R¹, und
- 20 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring
25 noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 30 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl, -COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁹¹ substituiert sein können, und
- 35 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro und NH₂

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

40

Die Reste z.B. R⁵, R¹¹, R¹² und R¹³ können die verschiedenen Bedeutungen unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung bei einem anderen Rest (z.B. A¹, R¹, R⁵ etc) annehmen.

45

Unter C_x-C_y-Alkyl wird immer soweit möglich verzweigtes und unverzweigtes C_x-C_y-Alkyl verstanden. Unverzweigtest Alkyl ist bevorzugt.

5 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

X¹ ein N-Atom darstellt und

X² CH darstellt und

10

R¹ Wasserstoff ist und

A¹ CONH₂ darstellt und

15 A² Wasserstoff darstellt und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

20

X¹ ein N-Atom darstellt und

X² CH darstellt und

25 R¹ Wasserstoff ist und

A¹ CONH₂ darstellt und

A² Wasserstoff darstellt und

30

B Phenyl, Pyridin oder Piperidin darstellt, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und R⁵ substituiert sein können und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

35 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten

40 optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

45

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-
 träglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von
 Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten
 lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-
 5 schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag,
 Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salz-
 säure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure,
 Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-
 säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid
 10 und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die
 in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert
 werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Amino-
 15 säuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen, heterozyklischen Ver-
 bindungen I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen.

20 Die möglichen Synthesemethoden sind im wesentlichen bereits
 bekannt oder orientieren sich an bekannten analogen Wegen.
 Eine beispielhafte Methode ist im Syntheschema 1 aufgeführt.

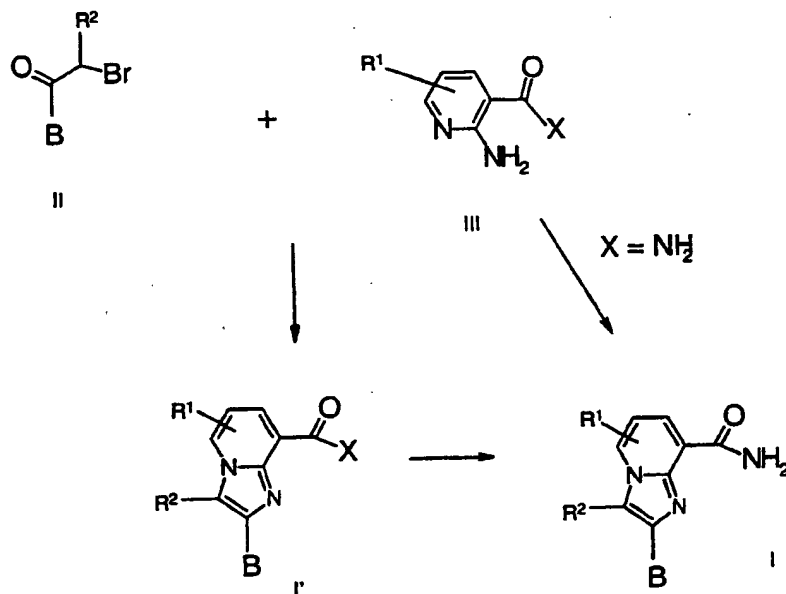
Syntheschema 1

25

30

35

40



Ein α -Bromketon II und ein 2-Aminopyridin-Derivat III werden zu
 einem Imidazopyridin I' umgesetzt. Dabei arbeitet man bevorzugt
 45 in polaren Lösungsmitteln wie Aceton oder Alkoholen, gegebenen-
 falls unter Zusatz von Säuren wie Bromwasserstoffsäure, und
 zuerst bei Raumtemperatur und später bei erhöhter Temperatur,

zum Beispiel bis zum Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels. Alternativ kann man auch direkt bei erhöhter Temperatur arbeiten. Ist in III X eine NH_2 -Gruppe, so erhält man auf dem obigen Wege die erfindungsgemäßen Verbindungen I. Ist dagegen X eine Estergruppe wie OCH_2CH_3 , so wird I' (X = OCH_2CH_3) noch in I überführt. Das kann auf zwei Wegen erreicht werden.

- I' (X = OCH_2CH_3) wird in Gemischen aus polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran und Wasser oder in Wasser direkt unter Zusatz von
- 10 Säuren wie Salzsäure oder Basen wie Natronlauge oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder bei erhöhten Temperaturen, maximal der Siedetemperatur des Lösungsmittels, zu einer Carbonsäure I' (X = COOH) hydrolysiert. Diese Carbonsäure I' (X = COOH) kann anschließend mit ammoniakalischen Lösungen, zum Beispiel NH_3 in
 - 15 Alkoholen oder Wasser, in organischen Lösungsmitteln, bevorzugt in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran und Dimethylformamid, mittels gebräuchlichen Peptid-Kupplungsmethoden zum Carbonsäureamid umgesetzt werden, die wie im Schema 1 gezeigt die erfindungsgemäßen Verbindungen I darstellen. Einige Peptid-
 - 20 Kupplungsmethoden sind zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet.
 - 25 Ansonsten kann man, falls in I' X = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, direkt zum erfindungsgemäßen Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester I' (X = O-Alkyl) mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie den Alkoholen Butanol und Ethanol oder auch
 - 30 Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C , umsetzen, wobei ein Hydrazid I (X = NHNH_2) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum erfindungsgemäßen Amid I reduziert werden kann.
 - 35 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten, heterozyklischen Verbindungen I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.
 - 40 Die inhibitorische Wirkung der substituierten, heterozyklischen Verbindungen I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wurde. Die heterozyklischen Verbindungen I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP
 - 45 (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten heterozyklischen Verbindungen der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von 5 Krankheiten, die mit einer erhöhten und/oder zu reduzierender Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur 10 Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden heterozyklischen Verbindungen der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neuro- 15 degenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stöße auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen 20 Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, 25 zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung 30 des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. 35 Ebenfalls können die vorliegenden Imidazopyridin-Derivate I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die daß heterozyklische Verbindungen I bei 40 der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus und zur Behandlung des Multior- ganversagens, zum Beispiel beim septischen Schock, und zur Be- 45 handlung des ARDS ("acute respiratory distress-syndrom", Schock-lunge) dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

5 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

10 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen
15 verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale
20 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung
25 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon. Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und
30 Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem
35 jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

40 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben,
45 Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder
PARP (EC 2.4.2.30)

- Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type
5 II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-
Puffer (0,05 M NaHCO_3 ; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$
gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über
Nacht mit je 100 μl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend
wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit
10 200 μl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in
Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS)
gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 μl der Enzym-
reaktionslösung (5 μl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0,
15 100 mM MgCl_2 , 10 mM DTT), 0,5 μl PARP ($c = 0,22 \mu\text{g}/\mu\text{l}$), 4 μl
aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 μl H_2O)
mit 10 μl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die
Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 μl einer Substratlösung
(4 μl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 μl NAD-Lösung (100 μM in H_2O),
20 28 μl H_2O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raum-
temperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit
Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige
Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-
ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein mono-
25 klonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu
H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine di-
phosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry
23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso
verwendet werden.
- 30 Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-
Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach drei-
maligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation
bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für
35 den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Per-
oxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper
ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) je-
weils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet.
Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion
40 unter Verwendung von 100 μl /Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertig-
mix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion
wird durch Zugabe von 100 μl 2M H_2SO_4 gestoppt. Danach wird sofort
gemessen (450 nm gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy
Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC_{50} -
45 Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitor-

konzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Test von PARP-Inhibitoren in einem zellulären Assay

5 Zum Test der Wirkung von PARP-Inhibitoren werden eukaryontische Zelllinien mit Chemikalien so behandelt, daß die DNA der Zelllinie geschädigt und dadurch das in den Zellen vorhandene PARP-Enzym aktiviert wird. Durch die Aktivierung des Enzym werden Ketten
10 von poly-ADP-Ribose (PAR) auf Proteinen gebildet. Diese Ketten werden von einem spezifischen Antikörper gebunden. Dieser wird wiederum von einem zweiten Antikörper gebunden, der mit einer fluoreszenten Markierung versehen ist. Die Fluoreszenz wird mit einem Fluoreszenzscanner gemessen und verhält sich zur Aktivität
15 des Enzyms PARP proportional. PARP-Inhibitoren lassen sich an einer Abschwächung des Fluoreszenzsignals erkennen. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Zellzahlen zu verhindern, wird die DNA der Zellen mit einem weiteren Farbstoff markiert und dessen Fluoreszenz ebenfalls im Fluoreszenzscanner
20 bestimmt.

400000 Zellen der humanen Zelllinie C4I werden in Zellkulturplatten mit 24 Kavitäten in RPMI-Medium mit 10 % fötalen Rinderserum bei 37°C, 5 % CO₂ bis zum Erreichen eines dichten Zellrasens
25 bebrütet. Die Zellen werden mit DMEM gewaschen und die zu testenden PARP-Inhibitoren in verschiedenen Konzentrationen in DMEM zugegeben. Nach einer Inkubation für 20 min bei 37°C wird mit Wasserstoffperoxid eine Konzentration von 1mM eingestellt und weitere 10min bei 37°C inkubiert. Zur Kontrolle werden Zellen in
30 einigen Kavitäten nicht mit Wasserstoffperoxid behandelt (keine PARP-Aktivierung) oder erhalten keinen Inhibitor (maximale PARP-Aktivierung). Die Zellen werden einmal mit PBS gewaschen und durch Zugabe von auf -20°C vorgekühltem Methanol/Aceton Gemisch (7 Teile Methanol, 3 Teile Aceton) 10 min bei -20°C fixiert.
35 Danach werden die Zellen getrocknet, durch Zugabe von PBS für 10 min bei Zimmertemperatur rehydratisiert und unspezifische Bindungsstellen in PBS mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver für 30 min bei Zimmertemperatur blockiert. Der Maus anti-PAR Antikörper wird in einer Konzentration von 20 µg/ml in PBS
40 mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver zugegeben und 1 h bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5 min entfernt. Anschließend wird mit einem verdünnten Ziege anti-Maus FITC-gekoppelten Zweitantikörper (Verdünnung 1:50 in PBS mit 0,05 % Tween20, 5 %
45 Trockenmilchpulver und 1 µg/ml DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindol)) für 30 min bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5 min

entfernt. Die FITC- und DAPI-Fluoreszenzen werden an mehreren Stellen der Kavitäten mit Hilfe eines Fluoreszenzscanners gemessen. Zur Auswertung wird das FITC-Signal auf das DAPI-Signal normiert. Die Berechnung der IC50-Werte erfolgt nach 5 halblogarithmischer Auftragung der normierten Werte der verschiedenen Inhibitorkonzentrationen.

Beispiele

10 Beispiel 1:

2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

- 15 a) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureethylester
x HBr

2,0 (12 mMol) 2-Aminonikotinsäureethylester und 2,4 g (12 mMol) 2'-Bromacetophenon wurden 100 ml Aceton gegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend 20 wurde alles für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol gerührt und danach vorsichtig mit 1 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt. 25 Alles wurde für eine Stunde unter Rückfluß gekocht und anschließend wieder im Vakuum eingeengt. Dieser Rückstand wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und mit 3 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure versetzt. Dann wurde vorsichtig bis zur beginnenden Trübung mit Ether versetzt, wonach das Produkt langsam auskristallisierte. Man erhielt 2,5 g.

30

- b) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäure

1,9 g (5,5 mMol) des Zwischenproduktes 1a wurden in 50 ml Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 70 ml 4M Natronlauge 35 wurde alles für zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der dabei anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und in heißem Wasser gelöst. Diese Lösung wurde vorsichtig mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und über Nacht 40 gekühlt. Dabei fiel das Produkt aus. Man erhielt 0,71 g.

- c) 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

0,7 g (2,9 mMol) des Zwischenproduktes 1b und 0,4 g 45 (2,9 mMol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x Hydrat wurden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 150 ml einer 0,5 M Ammoniak-Lösung in Dioxan versetzt. Anschließend wurden

bei 100°C 0,56 g (2,9 mMol) N'-3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid zugegeben und alles für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Diese Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde danach zwischen wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit wenig Methylenchlorid behandelt, wobei das Produkt auskristallisierte. Man erhielt 0,25 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (H), 7.35(1H), 7.5(2H), 8.0(4H), 8.6(1H), 8.8(1H) und 9.7(1H)ppm.

15 Beispiel 2

2-(4-Nitrophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethylester und 2'-Brom-4-nitroacetophenon hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (1H), 8.1(1H), 8.2(1H), 8.3(4H), 8.8(2H) und 9.5(1H) ppm.

Beispiel 3

25 2-(4-Aminophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt aus Beispiel 1 wurde in Alkohol gelöst und nach Zugabe von Palladium/Kohle mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhielt das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 5.35$ (2H), 6.7(2H), 7.0(1H), 7.7(2H), 7.9(2H), 8.2(1H), 8.7(1H) und 9.8(1H) ppm.

35 Beispiel 4

2-(2-Benzothiophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog der Vorschrift aus Beispiel 1 unter Einsatz des Benzothiophen-2-carboxaldehyds hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1$ (1H), 7.5(2H), 8.1(3H), 8.4(1H), 8.5(1H), 8.7(1H), 8.8(1H) und 9.6(1H) ppm.

Beispiel 5

45 2-(4-Bromphenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethyl-ester und 2'-Brom-4-bromacetophenon hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.1(1\text{H}), 7.7(2\text{H}), 7.9-8.1(3\text{H}), 8.1(1\text{H}), 5$ breit), $8.6(1\text{H}), 8.75(1\text{H}), 9.55(1\text{H}, \text{breit})$.

Beispiel 6

2-(4-Imidazol-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

10

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 1 aus 2-Aminonikotinsäureethyl-ester und 2'-Brom-4-(imidazol-1-yl)-acetophenon hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.0-7.2(2\text{H}), 7.75-7.95(3\text{H}), 8.05(2\text{H}), 15$ $8.1(2\text{H}), 8.25(1\text{H}), 8.7(1\text{H}), 8.8(1\text{H}), 9.6(1\text{H})$.

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

- 20 1. 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
2. 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
3. 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
- 25 4. 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
5. 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 30 6. 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
7. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
8. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 35 9. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
10. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 40 11. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
12. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
13. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 45 14. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

15. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
16. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 5 17. 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
18. 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
19. 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
- 10 20. 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
21. 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin-8-carbonsäureamid
- 15 22. 2-(4-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
23. 2-(4-Methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
24. 2-(4-Phenyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
25. 2-(4-Isopropyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 20 26. 2-(4-Flour-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
27. 2-(4-Triflourmethyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
28. 2-(3-Methoxy-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
29. 2-(3-Chlor-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 25 30. 2-(3-Amino-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
31. 2-(3-Methyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
32. 2-(3-Phenyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
33. 2-(3-Isopropyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 30 34. 2-(3-Flour-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
35. 2-(3-Triflourmethyl-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
36. 2-Piperidin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
37. 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 35 38. 2-(1-Ethyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
39. 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 40 40. 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
41. 2-(1-n-Butyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
42. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
- 45 43. 2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
44. 2-Pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

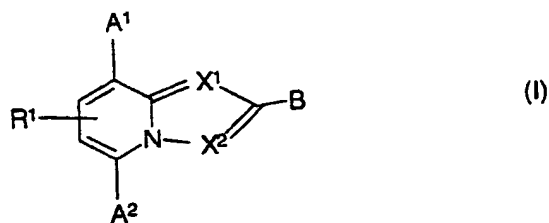
45. 2-Pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
46. 2-Thien-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
47. 2-Thien-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
48. 2-Indol-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
5 49. 2-Indol-5-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
50. 2-Indol-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
51. 2-Chinolin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
52. 2-Chinolin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
53. 2-Chinolin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
10 54. 2-Isochinolin-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
55. 2-Isochinolin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
56. 2-Chinoxalin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
57. 2-Naphth-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
58. 2-Naphth-1-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
15 59. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
60. 2-(4-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
61. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-imidazo[1,2-a]-
20 pyridin-8-carbonsäureamid
62. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
63. 2-(4-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
25 64. 2-(4-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
65. 2-(4-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
66. 2-(4-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-imidazo-
30 [1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
67. 2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
68. 2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbon-
säureamid
69. 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbon-
35 säureamid
70. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl-methylamino)-phenyl)-imi-
dazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid
71. 2-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-imidazo[1,2-a]pyri-
din-8-carbonsäureamid
40

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

entweder A¹ oder A²

15

CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und

X¹ N und C-R² sein kann und

20

X² unabhängig von X¹, N und C-R² sein kann undR² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

25

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

30

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R⁵ substituiert sein können, und

40

R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³ bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

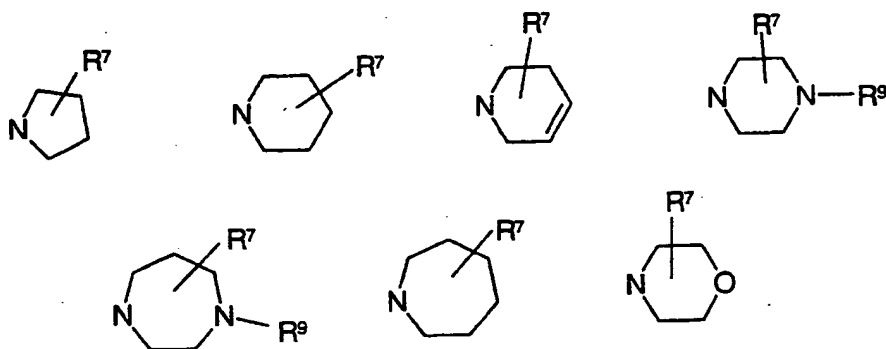
45

E Phenyl, $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}$,
 $-\text{NHSO}_2-$ und,

5 s 0 und 1 und

10 G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

20 G² NR⁴¹R⁴² und



30

oder eine Bindung bedeutet und

35 G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

45

p 0 und 1 bedeuten kann und

- F¹ eine C₁-C₈-Alkylkette sein kann und
- F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt
- 5 q 0 und 1 sein kann und
- r 0 und 1 sein kann und
- 10 R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei jedes Kohlenstoffatom der Alkylketten und die Phenyl-Ringe noch maximal zwei Reste R⁶ tragen können, und (CH₂)_t-K und
- 15 R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO₂-R⁸, -CO-R⁸, -SO₂-R⁸, -(C=NH)-R⁸ und -(C=NH)-NHR⁸ und
- R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 20 t 1, 2, 3, 4 und
- 25 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Homopiperazin, Piperazin, die noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Rest oder noch mit einem C₁-C₆-Alkyl-Phenyl-Rest und der Phenylrest noch mit maximal zwei R⁸¹ substituiert sein können, und
- 30 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 35 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- 40 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie in R¹, und
- 45 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl, -COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁹¹ substituiert sein können, und
- 15 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro und NH₂
- sein kann.
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 20
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei
- 25 X¹ ein N-Atom und
- X² CH und
- R¹ Wasserstoff und
- 30 A¹ CONH₂ und
- A² Wasserstoff
- bedeutet.
- 35
3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei
- 40 B Phenyl, Pyridin oder Piperidin darstellt, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und R⁵ substituiert sein können.
4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
- 45 R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F_{10,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff und G² keine Bindung bedeutet und

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F¹ C₂-C₄-Alkyl

5 bedeutet.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 10 6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 15 7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 20 8. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 25 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 30 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, partiell epileptischen Anfällen, und komplex-partiellen Anfällen.
- 35 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 40 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 45

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten.
- 5 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 10 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 15 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 20 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis, des Multiorganversagens.
- 25 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
- 30 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.
- 35 20. Arzneimittel enthaltend neben Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 bis 4.
- 40 21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen mit erhöhter oder zu reduzierender PARP-Aktivität.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) claims 1,3	1-21
X	EP 0 154 190 A (MERCK PATENT GMBH) 11 September 1985 (1985-09-11) claims 1,5,7; example 31	1-4,20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 2001

Date of mailing of the international search report

18/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

Continuation of Field I.2

The present patent claims are unclear and do not fulfill the requirements of PCT Article 6 in that the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional expression "prodrugs" does not enable an expert to determine which technical features are necessary for carrying out the cited function. For this reason, a meaningful search is impossible to conduct with regard to the entire scope for which protection is sought. The portions of the patent claims directed toward "prodrugs" were not searched.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
			AU 714873 B	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A	17-06-1998
			EA 980184 A	29-10-1998
			EP 0841924 A	20-05-1998
			HU 9901092 A	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			PL 324869 A	22-06-1998
			SK 13598 A	03-06-1998
			TR 9800127 T	21-04-1998
			US 6100283 A	08-08-2000
EP 0154190	A	11-09-1985	DE 3406329 A	22-08-1985
			AU 3892685 A	29-08-1985
			ES 540597 D	16-04-1986
			ES 8606279 A	01-10-1986
			HU 39161 A	28-08-1986
			JP 61010557 A	18-01-1986
			ZA 8501335 A	30-10-1985

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D471/04 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS. Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ; UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Ansprüche 1,3	1-21
X	EP 0 154 190 A (MERCK PATENT GMBH) 11. September 1985 (1985-09-11) Ansprüche 1,5,7; Beispiel 31	1-4,20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Juni 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/06/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2.

Die vorliegenden Ansprüche sind nicht klar und erfüllen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. Der funktionelle Ausdruck "Prodrugs" ermöglicht es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannte Funktion durchzuführen. Eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich ist daher unmöglich. Die Teile der Patentansprüche, die auf "Prodrugs" gerichtet sind, wurden nicht recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9704771	A	13-02-1997	AP	866 A	17-08-2000
			AU	714873 B	13-01-2000
			AU	6624096 A	26-02-1997
			BR	9610051 A	21-12-1999
			CA	2225465 A	13-02-1997
			CN	1195985 A	14-10-1998
			CZ	9800303 A	17-06-1998
			EA	980184 A	29-10-1998
			EP	0841924 A	20-05-1998
			HU	9901092 A	28-07-1999
			JP	11510154 T	07-09-1999
			NO	980414 A	02-04-1998
			PL	324869 A	22-06-1998
			SK	13598 A	03-06-1998
			TR	9800127 T	21-04-1998
			US	6100283 A	08-08-2000
EP 0154190	A	11-09-1985	DE	3406329 A	22-08-1985
			AU	3892685 A	29-08-1985
			ES	540597 D	16-04-1986
			ES	8606279 A	01-10-1986
			HU	39161 A	28-08-1986
			JP	61010557 A	18-01-1986
			ZA	8501335 A	30-10-1985

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)